

原 著

## 質的および量的味覚異常の比較検討

西井 智子・任 智美・梅本 匡則

前田 英美・阪上 雅史

兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

亜鉛欠乏性・特発性味覚障害 435 例を対象に、質的異常と量的異常に分類して年齢、味覚機能、血清亜鉛値、心理テスト、改善率、治療法について比較検討を行った。質的異常例は量的異常例と比較すると、年齢層が有意に高く、血清亜鉛値が正常範囲の例が多かった。味覚検査では味質の認知性が保たれる例が多く、亜鉛補充療法の効果がみられない例が有意に多かった。亜鉛欠乏の関与が低いと考えられた例では、漢方薬や抗不安薬が有効な例もあり、特に質的異常例で多くみられた。質的異常と量的異常では病態が異なる場合があるため、症状別に特徴を把握する必要があると考える。

キーワード：質的味覚異常，量的味覚異常，自発性異常味覚，亜鉛内服効果，漢方

## 目 的

味覚障害の症状は量的味覚異常と質的味覚異常に大別される。量的味覚異常には、食物の味を薄く感じる「味覚低下」、味が全く分からない「味覚消失」、ある特定の味質だけがわからない「解離性味覚障害」が含まれる。質的味覚異常には、口内に何も無いのに特定の味がする「自発性異常味覚」、本来の味と異なって感じる「異味症」、なんともいえない嫌な味を感じる「悪味症」、特定の味質や全体的に味を強く感じる「味覚過敏」が含まれる。日常診療において両者は併存することがあり、治療によりともに改善することも経験される。したがって同様の病態ととらえられることもあるが、症状の出現するタイミングや効果的な治療法の違いから病態が異なる場合も存在すると考えられる。高橋ら<sup>1</sup>は、自発性異常味覚は舌神経による異常感覚と推察しており、舌痛症と同様の特徴をもつと言及している。しかし、過去に味覚症状による臨床検討が行われた報告はほとんどみられない。

今回、味覚症状別の特徴を把握するために亜鉛欠乏性・特発性味覚障害と診断した症例を対象とし、質的または量的症状に分けて比較検討したので報告する。

## 対象・方法

1999年1月から2017年8月までの18年8ヵ月間に兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科味覚外来を受診した味覚障害者のうち、初診時に亜鉛欠乏または特発性と

診断した症例 435 例（男性 189 例，女性 246 例，年齢 14～90 歳）を対象とした。そのうち量的異常例は 271 例（男性 126 例，女性 145 例），質的異常例は 164 例（男性 63 例，女性 101 例）であった。

初診時に味覚症状の種類、随伴症状（口腔乾燥、舌痛等の異常感覚）の有無についての問診とその程度を VAS（Visual Analogue Scale）で表現するよう指示した。VAS 100% は味覚異常が全くない状態，VAS 0% は考え得る範囲で最大限に耐えがたい味覚の異常感，もしくは味が全くしない状態を指す。また症状の出現時期や持続時間、日内変動の有無、症状の出現部位（口腔内のどの部位か）についても聴取した。

電気味覚検査は電気味覚計（TR-06, RION<sup>®</sup>）を使用し、鼓索神経領域にて測定、左右の平均値を閾値とした。濾紙ディスク法は、テーストディスク<sup>®</sup>（三和化学研究所）を使用し、同じく鼓索神経領域における基本 4 味の左右平均認知閾値を測定値とした。心理テストは SDS（Self-rating Depression Scale）を施行し、48 点以上を抑うつ傾向とした<sup>2</sup>。また血清亜鉛値を原則午後にて測定した。

治療は硫酸亜鉛やボラプレジング、漢方薬、向精神薬、唾液分泌促進作用を持つ薬剤（ニザチジン、セビメリン塩酸塩水和物、ピロカルピン塩酸塩）を状態に合わせて単独使用もしくは併用した。治療効果は自覚症状の改善度で評価し、VAS を用いた。転帰確定時期は最終受診日、治癒した症例は VAS が 80% になった時点とし、

治療後の VAS が初診時より 30%以上上昇した例を改善とした。治療途中で中止した例は、6 ヶ月以上経過観察し得た例のみを対象とした。

結 果

対象の年齢分布は、質的味覚異常例の年齢中央値が 67 歳であり、量的味覚異常例の 62 歳と比べると有意に高かった ( $p < 0.01$ , U 検定) (図 1)。初診時の鼓索神経領域の電気味覚検査結果は量的異常の中央値が 19dB, 質的異常が 18dB と有意差を認めなかった (図 2a)。濾紙ディスク法の中央値は量的異常例の中央値が 5.38, 質的異常例が 4.73 と有意差が認められ ( $p < 0.001$ , U 検定), 質的異常例の方が味質の認知機能が良好であった (図 2b)。初診時の血清亜鉛値は、70 $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上の症例は量的異常が 222 例中 100 例 (45%), 質的異常では 131 例中 78 例 (60%) であり、質的異常では血清亜鉛値正常例が有意に多かった ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$  検定) (図 2c)。SDS 値が 48 点以上の症例は、量的異常 242 例中 51 例 (21%), 質的異常 148 例中 32 例 (22%) と両群有意差はみられなかった (図 2d)。

転帰は、治癒または改善を示した例が量的異常 170 例中 151 例 (89%), 質的異常 82 例中 66 例 (81%) にみられ、改善率に有意差を認めなかった (図 3)。亜鉛内服効果を治療例で比較すると、血清亜鉛値 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$  未満の質的異常例は亜鉛内服効果が 26 例中 17 例 (65%) にみられ、量的異常の 66 例中 49 例 (74%) と有意差はなかった。一方、血清亜鉛値 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上の質的異常例は亜鉛

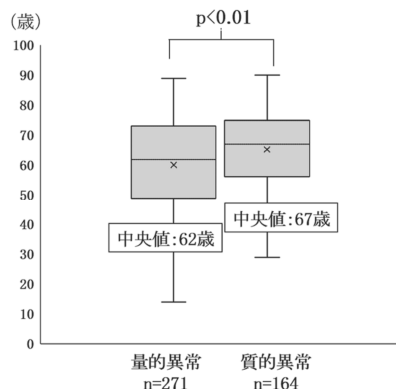


図 1 年齢分布  
質的異常は量的異常と比較して有意に年齢層が高い ( $p < 0.01$ , U 検定)。

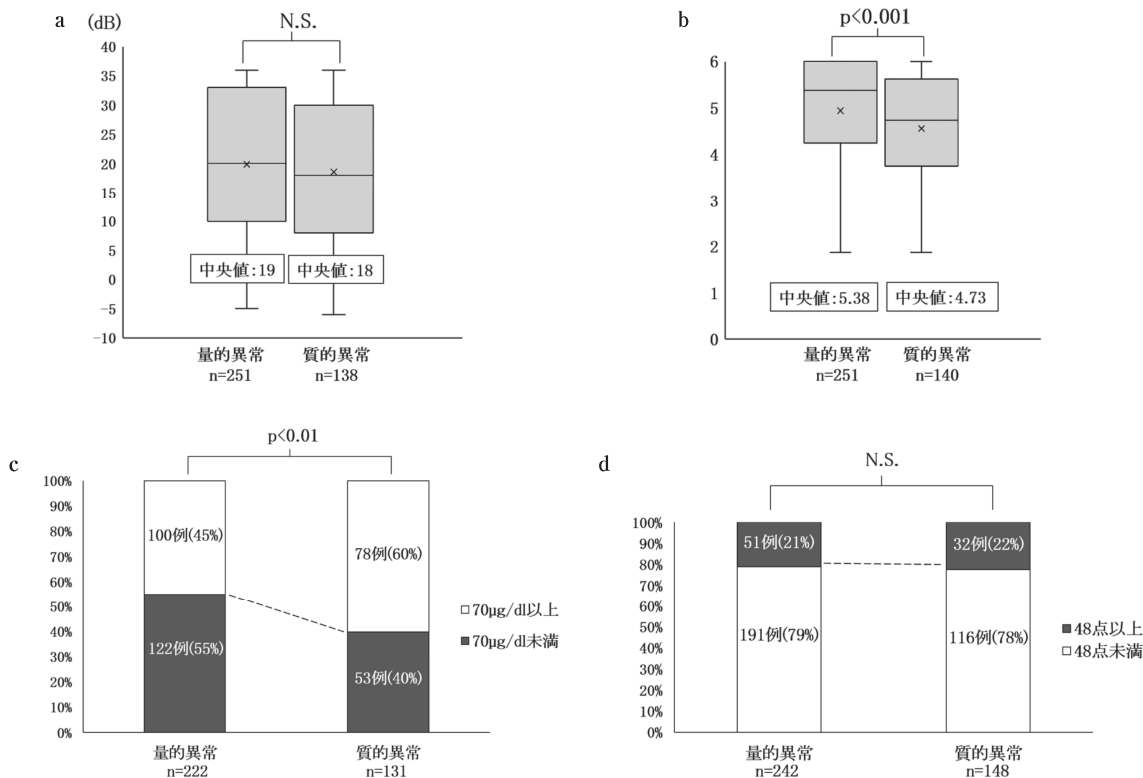


図 2 検査結果

- 電気味覚検査：2 群間の閾値に有意差はみられない (U 検定)。
- 濾紙ディスク法：質的異常は量的異常と比較すると有意に閾値が低い ( $p < 0.001$ , U 検定)。
- 初診時の血清亜鉛値：質的異常では有意に血清亜鉛 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上の割合が多い ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$  検定)。
- 初診時の SDS スコア：2 群間の閾値に有意差はみられない ( $\chi^2$  検定)。

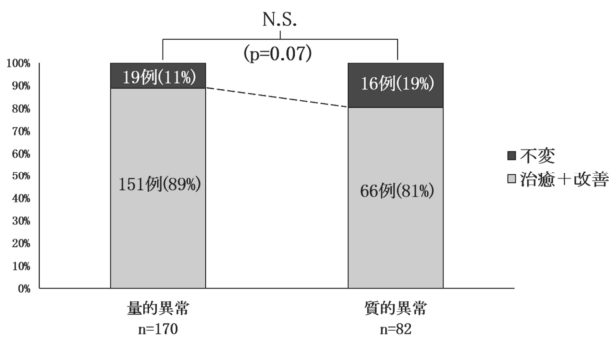


図3 転帰  
2群間で有意差はみられない ( $\chi^2$  検定).

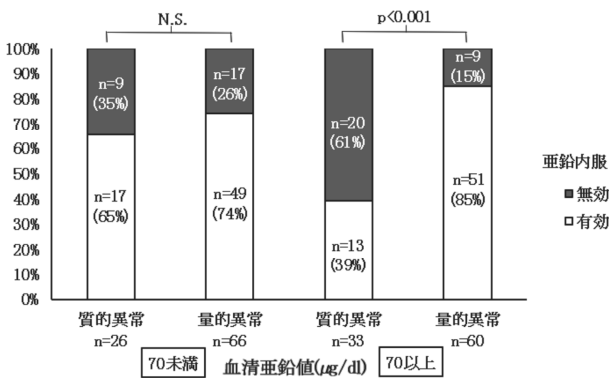


図4 治療例における亜鉛内服効果  
血清亜鉛値  $70\mu\text{g/dl}$  未満では量的異常・質的異常例の間で亜鉛内服効果に有意差はなかったが、血清亜鉛値  $70\mu\text{g/dl}$  以上では質的異常例は有意に亜鉛内服効果が低かった ( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$  検定).

内服効果が33例中13例(39%)と、量的異常の60例中51例(85%)と比較すると有意に低かった ( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$  検定) (図4). 明らかな亜鉛内服効果を認めなかった質的異常29例中、漢方薬で効果がみられたのは14例(24%), 向精神薬で効果がみられたのは10例(17%)であった. 効果のあった漢方薬は、八味地黄丸10例、補中益気湯1例、加味逍遙散5例、柴胡加竜骨牡蠣湯1例(重複例あり)であった. 以下に漢方薬で効果のみられた症例を示す.

症例：76歳男性.

主訴：自発性異常味覚.

既往歴：心房細動、前立腺肥大、糖尿病、痛風.

内服歴：ジゴキシン、ゾルピデム酒石酸塩、タムスロシン塩酸塩、ベタニス、ワーファリン、酸化マグネシウム.

現病歴：5ヵ月前より、味はわかるが何を食べても美味しく感じず、いつも口内に苦味を感じていた. 症状は朝はましだが昼から夕方にかけて悪化するという. 前医でポラプレジングを内服し、血清亜鉛値が  $132\mu\text{g/dl}$  ま

a

	電気味覚		濾紙ディスク法							
			甘味		塩味		酸味		苦味	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
鼓索	0	-2	5	5	5	5	5	5	4	3
舌咽	12	10	3	3	5	4	SO	4	2	SO
大雑体	32	30	/	/	/	/	/	/	/	/

b

	電気味覚		濾紙ディスク法							
			甘味		塩味		酸味		苦味	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
鼓索	6	4	5	2	3	2	4	3	4	2
舌咽	8	6	3	2	2	3	2	3	5	2
大雑体	16	12	/	/	/	/	/	/	/	/

図5 味覚検査結果  
a. 治療前  
b. 治療後：濾紙ディスク法で閾値の改善がみられた.

で上昇した後も症状の改善を認めなかったため、当科に紹介となった.

経過：初診時舌所見に異常はなく、味覚検査では電気味覚は正常範囲、濾紙ディスク法では年齢相応の味覚機能であった(図5a). 採血では亜鉛  $71.8\mu\text{g/dl}$ 、鉄  $73\mu\text{g/dl}$ 、銅  $99\mu\text{g/dl}$  であった. 安静時唾液量は  $7.6\text{ml}$  と分泌良好であり、SDS41点と明らかな抑鬱傾向は認めなかった. 八味地黄丸エキス顆粒  $7.5\text{g/日}$  とポラプレジング  $150\text{mg/日}$  を処方した. 2週間後の受診時に、症状のわずかな改善を認めたため、2ヵ月半内服を継続したところ、「美味しくないとこの症状が劇的に無くなった」と明らかな症状の改善がみられた. 八味地黄丸エキスを  $5.0\text{g/日}$  に減量し、更に2ヵ月継続したところ全ての症状は消失し、濾紙ディスク法の味覚閾値も正常化した(図5b).

### 考 察

量的・質的異常がそれぞれどのような機序で発症するかは不明であるが、両者は異なる病態をもつ可能性があると考えられる. 味覚障害の原因は多岐にわたり、受容器障害の中でも薬剤性や全身疾患性、口腔疾患性などは検討結果にバイアスがかかるため除外し、発生機序が共通すると考えられる亜鉛欠乏性・特発性のみを対象とした.

亜鉛欠乏性味覚障害は、低亜鉛血症以外に明らかな原因のみみられないものを示す. 特発性味覚障害は、血清亜鉛値は正常範囲であるが潜在性亜鉛欠乏が原因の一つと

して考えられており, どちらも亜鉛補充療法以外の有効な治療法は確立されていない. 富田<sup>3</sup>は, 自発性異常味覚に随伴する味覚障害に対する亜鉛内服の有効率は78%, 田原<sup>4</sup>は32例中22例(69%)と報告しており, 質的異常の中にも亜鉛欠乏が関与している例は少なくないと考えられる. 今回の検討でも, 治癒例のうち血清亜鉛値70 $\mu$ g/dl未満の質的異常例は亜鉛内服効果が26例中17例(65%)にみられ, 量的異常の66例中49例(74%)と有意差はなかった. 一方, 血清亜鉛値70 $\mu$ g/dl以上の質的異常例は亜鉛内服効果が33例中13例(39%)と, 量的異常の60例中51例(85%)と比較すると有意に低かった( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$ 検定). このことから, 量的異常例では血清亜鉛値に関わらず亜鉛欠乏が関与する可能性が高い一方, 質的異常例では血清亜鉛値正常例は亜鉛欠乏が関与する可能性が低く, 亜鉛欠乏以外の病態について検討する必要があると考えられた.

濱田<sup>5</sup>は, 49歳以下, 50~69歳, 70歳以上の3群で比較した場合, 70歳以上の群で有意に自発性異常味覚の出現率が高かったとしている. 今回の検討でも質的異常例は年齢相が有意に高く, 濾紙ディスク法で味覚機能が有意に良好であった. 一般に加齢による味覚閾値の上昇は軽微であり重篤とならない<sup>6,7</sup>ことが知られている. 今回, 質的異常において亜鉛補充療法のみでは十分な効果を認めず, 八味地黄丸を使用して改善した例が, 29例中10例にみられた. 八味地黄丸は腎虚に対して用い, 滋養強壮や利水, 補血, 補気の効果をもつ生薬で構成されており, 加齢性の様々な症状に用いられる漢方である<sup>8</sup>. もともと質的異常では, 漢方が有効であると考えられている<sup>9</sup>. 抗加齢作用をもつ八味地黄丸が効果を示したことにより質的異常の中には加齢性変化の一症状として出現する場合もあると考えられた. 呈示症例においては, ポラプレジンを併用したため, 亜鉛欠乏の関与は否定できなかった. しかし, 前医での血清亜鉛値が高値であったにも関わらず症状の改善がみられなかったこと, 八味地黄丸投与後より症状の著明な改善がみられたことより八味地黄丸が効果を示したと考えられた.

Yanagisawa<sup>10</sup>は鼓索神経を麻酔すると対側の舌咽神経領域の苦味に関する感度が上昇したことを報告した. またBartoshuk<sup>11</sup>も同様に鼓索神経の麻酔を行うことにより舌神経の感度が上昇したことを報告した. 彼らは質的味覚異常の一つである自発性異常味覚(幻味)や舌痛症は, 味覚や舌知覚の末梢神経障害により中枢性の抑制が解除されることによって生じると考察している<sup>10,11</sup>. 舌の痛覚は刺激が弱いと苦味や塩味として認識されることも報告されており<sup>12,13</sup>, 味覚と痛覚が錯覚される可能性もある.

自発性異常味覚患者で, GABAが中枢神経の特定領域で減少し, GABA作動性の投薬で改善することが報告されている<sup>14,15</sup>. 質的異常例において舌痛症と同様にベンゾジアゼピン系の抗不安薬やGABA受容体を介する作用を持つ加味逍遥散<sup>16</sup>が奏功する例がみられたことにより, 中枢機能の脱抑制が関わっている可能性が示唆された. また昼から夕方にかけて症状が増強するなどの日内変動や飲食時または睡眠中に症状が気にならないといった, 舌痛症と類似する特徴がみられる例も少なくなかった. それ故, 質的症候の一部は舌痛症と同様の病態である可能性が考えられる. 過去にも舌痛症と自発性異常味覚の併存が多いことより同様の考察がなされている<sup>17</sup>.

転帰において治癒または改善を認めたのは, 量的異常170例中151例(89%), 質的異常82例中66例(81%)と量的異常の方が良好であったものの, 有意差を認めなかった. 質的症候は改善しにくい印象があるが, 漢方薬や抗不安薬などを治療に取り入れることで, 良好な改善率が得られると考える.

## 結 論

- 1) 亜鉛欠乏性または特発性味覚障害を量的異常と質的異常に分けて比較検討した.
- 2) 質的異常例では有意に年齢層が高い一方, 味覚の認知機能は良好で, 亜鉛製剤で十分な効果がみられない例が多かった.
- 3) 亜鉛欠乏の関与が低いと考えられた例では, 漢方薬や抗不安薬が有効な例もあり, 特に質的異常例に多かった.
- 4) 特発性・亜鉛欠乏性と診断された質的異常例の中には, 加齢性や舌痛症と似た病態の症例も含まれることが示唆された.

## 付 則

本研究において開示すべき利益相反は無し.

## 文 献

- 1) 高橋宏昌, 豊福 明, 喜久田利弘, 他: 自発性異常味覚に対するロフラゼブ酸エチルの使用経験. 日歯心身 2006; 21: 23-26.
- 2) Zung WWK (著), 福田一彦, 小林重雄 (訳): 日本版 SDS (Self-rating Depression Scale) 自己評価式抑うつ性尺度 使用手引き増補版. 三京房; 2011, p. 1-24.
- 3) 富田 寛: 味覚障害の臨床—とくに自発性異常味覚と特発性味覚障害. 脳の科学 2002; 24: 1049-1059.
- 4) 田原育郎: 自発性異常味覚について. 日味と匂会誌 1984; 18: 81-84.
- 5) 濱田敬永: 加齢と味覚異常との関連について. 日味と匂会

- 誌 1989 ; 23 : 269-272.
- 6) 中里真帆子, 遠藤壮平, 富田 寛 : 電気味覚閾値の加齢変化について. 日耳鼻 1995 ; 98 : 1140-1153.
- 7) 山内由紀, 遠藤壮平, 吉村 功 : 全口腔法味覚検査 (第2報) —加齢変化と性差・喫煙による影響—. 日耳鼻 1995 ; 98 : 1125-1134.
- 8) 伊藤 隆 : 老化ストレスと漢方一八味地黄丸—. ストレスと臨床 2005 ; 22 : 11-15.
- 9) 池田 稔 : 味覚障害—診療の手引き—. 金原出版株式会社 ; 2012, p. 40-41.
- 10) Yanagisawa K, Bartoshuk LM, Catalanotto FA, et al: Anesthesia of the chorda tympani nerve and taste phantoms. *Physiol Behav* 1998 ; 63 : 329-335.
- 11) Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, et al: Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses* 2005 ; 30 : 1218-1219.
- 12) Green BG, Hayes JE: Capsaicin as a probe of the relationship between bitter taste and chemesthesis. *Physiol Behav* 2003 ; 79 : 811-821.
- 13) Just T, Steiner S, Pau HW: Oral pain perception and taste in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2010 ; 39 : 22-27.
- 14) Henkin RI, Potolicchio SJ Jr., Levy LM: Improvement in smell and taste dysfunction after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Am J Otolaryngol* 2011 ; 32 : 38-46.
- 15) Levy LM and Henkin RI: Brain gamma-aminobutyric acid levels are decreased in patients with phanageusia and phantomsia demonstrated by magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2004 ; 28 : 721-727.
- 16) 鳥居塚和生, 平井康昭, 伊田喜光 : 加味逍遥散の抗不安作用と作用機序の探索. 日東医誌 2005 ; 56 : 410-414.
- 17) Grushka M, Epstein JB, Gorsky M: Burning mouth syndrome. *Pain Res Manag* 2003 ; 8 : 133-135.

(平成 29 年 11 月 20 日 受理)

別刷請求先 :

〒 663-8501 西宮市武庫川 1-1  
兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
西井智子

## A comparative study of qualitative and quantitative dysgeusia

Tomoko Nishii, Tomomi Nin, Masanori Umemoto  
Emi Maeda and Masafumi Sakagami

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hyogo College of Medicine

Four hundred and thirty-five patients with idiopathic or zinc deficiency-caused taste disorders were classified into qualitative (271 subjects) and quantitative (164 subjects) dysgeusia groups. Age, taste function, serum zinc value, results of a psychological test (Self-rating Depression Scale: SDS), therapeutic effects, and the rate of improvement were compared between the two groups.

The age and the rate of normal serum zinc levels were significantly higher in the qualitative dysgeusia group than in the quantitative group ( $p < 0.01$ ). While no significant difference in electrogustometry was observed between groups, the thresholds of the filter paper disc were significantly lower in the qualitative dysgeusia group ( $p < 0.001$ ), and there were no significant differences in SDS between the two groups. Although the rate of improvement in the qualitative dysgeusia group was lower than in the quantitative dysgeusia group, this difference was not statistically significant.

In the qualitative dysgeusia group, there were many cases in which zinc therapy appeared to be ineffective ( $p < 0.001$ ). Some of the patients who did not positively respond to zinc therapy were given herbal medicines or anxiolytic drugs, which were effective in a few of the patients. It has been suggested that some patients with qualitative dysgeusia, especially those who suffer from phantom taste, experience conditions similar to burning mouth syndrome, and close resemblances are observed between clinical characteristic of the two diseases. In addition, qualitative dysgeusia may be associated with aging, since herbal medicines influence various aging-related health changes.

Key words : qualitative dysgeusia, quantitative dysgeusia, phantom taste, zinc replacement therapy, herbal medicine